

ACTION DES REACTIFS DE GRIGNARD SUR LES DITHIOESTERS†

ADDITION CARBOPHILE D'ORGANOMAGNESIENS INSATURES. SYNTHESE DE CETONES β -ETHYLENIQUES

S. MASSON, M. SAQUET et A. THUILLIER*

Laboratoires des composés thioorganiques, ERA 391, Université de Caen, 14032 Caen Cedex, France

(Received in France 29 April 1977; Received in the UK for publication 16 June 1977)

Résumé—L'action d'organomagnésiens insaturés (allyliques, benzylique, propargylique et vinylique) sur le dithioacétate de méthyle conduit à des dithioacétals (ou hémidithioacétals) résultant d'une addition carbophile. Les réactions des organomagnésiens allyliques, plus particulièrement étudiées, donnent lieu à une "inversion" de la chaîne allylique; il est montré qu'il s'agit d'une addition carbophile directe et non d'une addition thiophile initiale suivie d'une sigmatropie [2.3]. Trois méthodes de synthèse de cétones β -éthyléniques sont décrites qui mettent en évidence les possibilités synthétiques des réactions des organomagnésiens avec les dithioesters.

Abstract—Reactions of allyl, benzyl, propargyl and vinyl Grignard reagents with methyl dithioacetate give dithioacetals (or hemidithioacetals) resulting from a carbophilic addition process. Reactions with various allylic organomagnesium compounds always involve an "inversion" of the allylic chain and direct carbophilic addition, rather than initial thiophilic addition followed by [2.3] sigmatropic shift. Three methods for the synthesis of β -unsaturated ketones are described, showing the potential synthetic uses of the reactions of Grignard reagents with dithioesters.

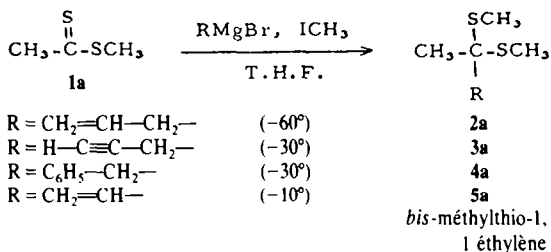
Il est maintenant bien connu que des additions thiophiles ou carbophiles peuvent être obtenues par action des organométalliques sur le thiocarbonyle, les mécanismes de ces réactions n'étant cependant pas complètement élucidés.⁴⁻⁶ En particulier, dans un mémoire précédent,¹ nous avons montré qu'à l'exception du magnésien de méthyle, l'addition à -17°C dans le tétrahydrofurane des bromures d'alkylmagnésium aux dithioesters conduisait à des dithioacétals résultant d'une addition thiophile exclusive.

L'addition des organométalliques insaturés sur le thiocarbonyle n'a été étudiée que dans le cas de quelques thiocétones.^{5,7-10} Des additions carbophiles par action d'organométalliques allyliques sur des thiocétones encombrées ont été observées.^{7,8} Pour les magnésiens de benzyle^{5,9} et de vinyle,^{5,10} l'orientation de l'addition (thiophile ou carbophile) semble dépendre des conditions expérimentales.

Nous examinons ici l'action sur les dithioesters des réactifs de Grignard insaturés (bromures d'allyl-, propargyl-, benzyl- et vinyl-magnésium),‡ nous précisons le mécanisme de l'addition des magnésiens allyliques et utilisons pour la synthèse de cétones β -éthyléniques les réactions d'addition carbophile et thiophile des organomagnésiens sur les dithioesters.

Réaction des organomagnésiens insaturés sur le dithioacétate de méthyle

Le dithioacétate de méthyle étant utilisé comme substrat nous avons obtenu par action des magnésiens d'allyle, de propargyle, de benzyle et de vinyle, dans le tétrahydrofurane aux températures indiquées ci-dessous, suivie d'une alkylation par l'iodure de méthyle,⁹ les dithioacétals **2a**, **3a**, **4a** et **5a** résultant d'une addition carbophile.



L'addition du magnésien de vinyle, qui n'a lieu qu'à partir de -10°C , s'accompagne d'une énethiolisation du dithioester qui conduit après méthylation au bis-méthylthio-1,1 éthylène;⁶ celle du magnésien de benzyle conduit à un dithioacétal assez instable (perte de CH_3SH). Par contre les bromures d'allyl et de propargyl-magnésium très réactifs (réactions effectuées à -60°C et -30°C respectivement) conduisent avec des rendements quasi quantitatifs aux dithioacétals de cétones β -éthyléniques.^c

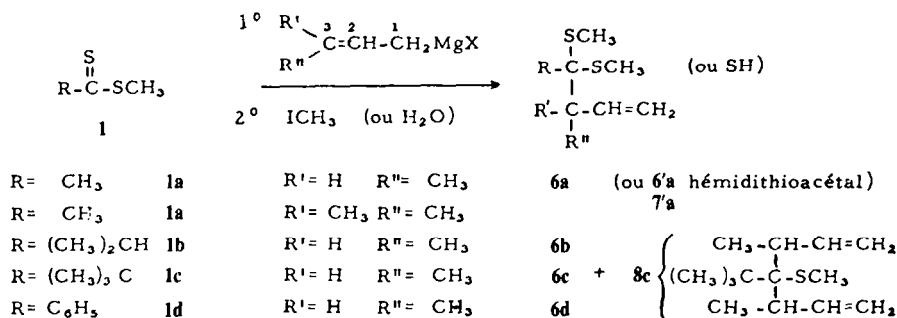
Mécanisme de l'addition des magnésiens allyliques

Nous avons plus particulièrement étudié les réactions des organomagnésiens allyliques qui sont les plus intéressantes d'un point de vue mécanistique (inversion possible de la chaîne allylique) et synthétique (synthèse de cétones β -éthyléniques).

†Mémoires précédents^{1,2} et communication préliminaire.³

‡Les réactions des magnésiens de benzyle et de vinyle ont été étudiées par P. Gosselin.

^aL'alkylation permet d'éviter toute réaction de la fonction thiol, en particulier la cyclisation par addition sur la double liaison.^bDes énethiolisations par action des magnésiens sur les thiocétones ont été observées.¹⁰^cA des températures supérieures à -20°C on observe la formation du produit résultant de l'addition d'une deuxième mole de magnésien (élimination de CH_3SMgX et réaction du magnésien sur la thiocétone formée).



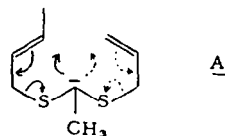
Nous avons d'abord vérifié, en utilisant les magnésiens des bromures de butène-2 yle (crotyle) et de méthyl-3 butène-2 yle (prényle) et des dithioesters diversement substitués, que les dithioacétals obtenus résultent d'une addition carbophile avec "inversion" de la chaîne allylique.⁴ L'obtention de produits "ramifiés" est observée dans tous les cas, même lorsque les effets stériques sont défavorables (R = t-butyle); par contre à partir du dithioester **1c** on ne peut éviter, même à -50°C, la formation du produit de double addition du magnésien **8c**.

Pour interpréter ces réactions, compte tenu des possibilités d'additions thiophiles des organométalliques et de l'inversion observée de la chaîne allylique, on peut à priori envisager deux mécanismes: une addition carbophile directe par le carbone C-3 de la chaîne allylique, ou une addition thiophile initiale par le carbone C-1 suivie d'un réarrangement sigmatropique [2, 3] du carbanion magnésien intermédiaire* (nous avons en effet observé de telles sigmatropies au cours de l'addition thiophile de magnésiens d'alkyle sur des dithioesters S-allyliques⁵).

Afin de trancher entre ces deux mécanismes, nous avons étudié l'action des organomagnésiens allyliques sur des dithioesters S-allyliques. (Schéma ci-dessous).

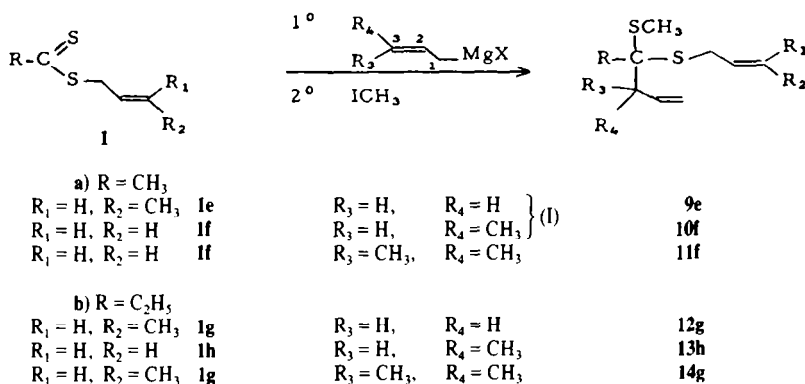
Chaque réaction ne conduit qu'à un seul dithioacétal. L'ensemble de ces résultats nous a permis d'exclure la possibilité d'une addition thiophile initiale. En effet si l'on considère par exemple le couple de réactions(I): addition du magnésien d'allyle sur le dithioacétate de crotyle, et addition du magnésien de crotyle sur le dithioacétate d'allyle, une addition thiophile par le carbone C-1 de la chaîne allylique conduirait à partir de ces dithioesters **1e** et **1f** au même intermédiaire carbanionique A.

Celui-ci pourrait donner lieu à un réarrangement

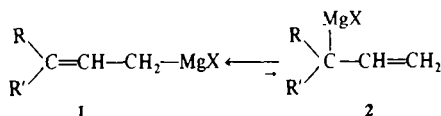


sigmatropique [2,3] faisant intervenir l'une ou l'autre des chaînes S-allyliques et l'on devrait obtenir pour les deux réactions le même mélange des deux dithioacétals **9e** et **10f**, ce qui n'est pas observé. Il s'agit donc d'une addition carbophile directe.

Notons que des produits "ramifiés" ont été obtenus à partir de thiocétones⁷ et il est probable qu'ils résultent également d'une addition carbophile directe comme dans



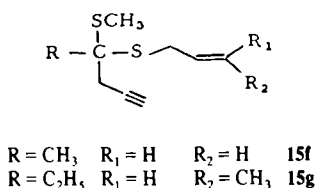
⁴Dans le cas des cétones non encombrées, l'addition des magnésiens allyliques a lieu également avec "inversion" de la chaîne allylique.¹¹ Felkin et Frajerma ont montré que l'organométallique réagit sous la forme **1** prédominante par un mécanisme SE₂.¹²



*Le carbanion magnésien qui résulterait d'une addition thiophile par le carbone C-3 conduirait après sigmatropie au dithioacétal comportant la chaîne allylique non inversée.

le cas des dithioesters. Ces conclusions sont en accord avec l'addition récemment observée du bromure de crotyl-magnésium sur le thiocarbonyl de l'ester thiocétonique "Bu-(C=S)-COOEt",¹³ dans ce cas un produit "linéaire" d'addition carbophile est obtenu et sa formation est interprétée par une addition thiophile initiale suivie d'une sigmatropie [2, 3].

De même nous avons vérifié qu'à partir des dithioesters **1f** et **1g** et du bromure de propargylmagnésium, un seul dithioacétal substitué par un groupe propargyle est obtenu pour chaque réaction (respectivement **15f** et **15g**); l'absence de réarrangement sigmatropique faisant intervenir le groupe S-allylique du dithioester est en faveur d'une addition carbophile directe.



Synthèse de cétones β -éthyléniques à partir de dithioesters

L'addition carbophile de magnésiens allyliques aux dithioesters d'alkyle (voie I), l'addition thiophile suivie d'un réarrangement sigmatropique [2,3] de magnésiens d'alkyle aux dithioesters S-allyliques (voie II),² permettent d'obtenir des dithioacétals de cétones β -éthyléniques avec de bons rendements. Une troisième voie possible est l'addition thiophile d'un magnésien d'alkyle sur un dithioester d'alkyle suivie d'une alkylation du carbanion formé par un halogénure allylique.^f Pour comparaison nous avons utilisé la même chaîne butényle pour schématiser ces trois méthodes.

Seule la voie I permet d'accéder commodément aux cétones *gem*-diméthylées en α du carbonyle **16** et **17**; en effet la voie II conduirait après sigmatropie à un sel de magnésium instable,² et la voie III impliquerait une alkylation par un halogénure tertiaire. La cétone **20** ne peut pas être préparée par la voie I qui implique une inversion de la chaîne allylique. Ces trois méthodes sont complémentaires.

Les dithioesters sont des composés stables que l'on peut préparer avec de bons rendements.¹⁸⁻²¹ Nous n'avons pas cherché ici à optimiser les rendements en cétones isolées (en particulier nous n'avons pas testé les diverses méthodes d'hydrolyse des dithioacétals); cependant ces réactions apparaissent intéressantes comme voies d'accès aux cétones β -éthyléniques.

Tous les composés préparés au cours de ce travail ont présenté des caractéristiques spectrales (IR, RMN, spectres de masse) en accord avec leurs structures. Les spectres de masse des hémidithioacétals et dithioacétals présentent rarement le pic moléculaire, mais le plus souvent les pics correspondant à M-(RSH). Les struc-

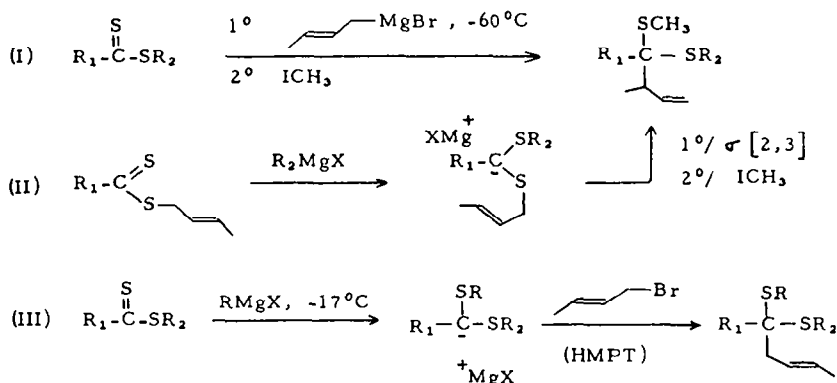


Tableau 1.

Dithioester	Méthode†	Cétone	Rdt	Litt.
	Ia	I		16 47% 15, 16
	Ii	I		17 55% 16
	Ij	II		18 50%
	Ik	II		19 25% 17
	li	III		20 39% 16

†Magnésiens utilisés: bromure de prénylmagnésium pour **16** et **17**, bromure d'éthylmagnésium pour **18**, **19**, **20**.

Nous avons ainsi préparé par ces différentes voies, et en utilisant des méthodes classiques d'hydrolyse des dithioacétals, cinq cétones β -éthyléniques: la diméthyl-3,3 pentène-4 one-2 **16**, la dihydro-5,6 "artémisia cétone" **17**, l'heptène-1 one-4 **18**, la dihydro-2,3 myrcénone **19** et la méthyl-2 octène-6 one-4 **20** (Tableau 1).

tures des cétones non conjuguées sont confirmées par la fréquence d'absorption infrarouge du carbonyle ($\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$) et les déplacements chimiques en RMN du carbone 13 (voir Partie Expérimentale).

PARTIE EXPERIMENTALE

A l'exception des composés fragiles **4a**, **5a**, **6c** et **6d** tous les produits nouveaux ont fourni des résultats analytiques (C, H, S) correspondant à leur formule à $\pm 0.3\%$ au plus. Les analyses ont

^fCette alkylation est comparable à celle des carbanions lithiés dérivés de trithianes-1,3 décrite par Seebach et Corey.¹⁴

été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Caen. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60 D. Les produits sont en solution dans CCl_4 , les déplacements chimiques sont donnés en δ (ppm) par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage J en Hz. Les spectres ne sont analysés qu'au premier ordre et la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; quart, quadruplet; quint, quintuplet, m, multiplet; le terme massif étant employé pour les signaux complexes correspondant à plusieurs protons. Les spectres de RMN du ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 60, les produits étant en solution dans CDCl_3 . Le TMS sert de référence interne et les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Varian CH5 à 70 eV. Les spectres d'absorption dans l'IR ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 221 ou 225, sur film liquide. Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées sur un appareil Varian Aérogaph 2700 équipé d'une colonne de silicone SE 30 (25%) de 4 m sur chromosorb WAW 45/60; le gaz porteur est l'hydrogène.

Produits de départ

La plupart des halogénures utilisés sont des produits commerciaux, ils ont été purifiés par distillation sur anhydride phosphorique. Le bromure de prényle a été préparé à partir du méthyl-2 butène-3 ol-2.²²

Les dithioesters **1a** à **1k** ont été préparés avec des rendements de 60 à 80% à partir d'organomagnésiens,^{20,21} sauf **1c** préparé à partir d'un nitrile.¹⁸ Les dithioesters **1a**, **1b**,²⁰ **1c**,¹ **1d**, **1h**²¹ et **1g**, **1j**² sont décrits. Dithioacétate de crotyle, **1e**: Eb. 64–65°/15 mm Hg; RMN: 1.71 (3H, m ~ d); 2.77 (3H, s); 3.83 (2H, m); 5.61 (2H, m). Dithioacétate d'allyle, **1f**: Eb. 64–65°/13 mm Hg; RMN: 2.78 (3H, s); 3.88 (2H, d, 6); 5.05 à 6.25 (3H, m). Méthyl-3 butanedithioate de méthyle, **1i**: Eb. 37–38°/0.1 mm Hg; RMN: 0.94 (6H, d, 6); ~2.4 (1H, m); 2.57 (3H, s); 2.83 et 2.95 (2H, 2 signaux, rapport d'intensité 1.5/1). Méthyl-3 butanedithioate de (méthylène-2) butène-3 yle, **1k**: Eb. 72–75°/0.1 mm Hg; la distillation de ce dithioester s'accompagne de polymérisations, il est préférable de le purifier par passage sur colonne de silice (éluant: pentane): RMN: 0.95 (6H, d, 6); ~2.4 (1H, m); 2.82 et 2.93 (2H, 2 signaux, rapport d'intensité 1.5/1); 4.12 (2H, s); 5.05 à 5.50 (4H, m); 6.18 à 6.71 (1H, m).

Préparation des organomagnésiens

Les organomagnésiens allyliques,^{23,24} de propargyle,²⁵ de vinyle²⁶ et de benzyle²⁷ sont préparés dans le THF à partir des bromures correspondants selon les méthodes décrites. Dans le cas des magnésiens allyliques le mélange réactionnel est chauffé en fin de réaction afin de dissoudre complètement le magnésien et la solution est séparée du magnésium en excès avant réaction avec les dithioesters.

Réaction des organomagnésiens allyliques avec les dithioesters

Mode opératoire général. On ajoute goutte à goutte 0.02 mole de dithioester sous atmosphère d'azote, et avec agitation à une solution magnésienne (préparée à partir de 0.1 mole de bromure allylique dans 100 cm³ de tétrahydrofurane redistillé sur benzophénone-sodium) refroidie à une température de –50° à –60°. Après addition le mélange est agité jusqu'à décoloration complète, puis hydrolysé en évitant que la température ne dépasse –20°.

Le mélange réactionnel est versé dans environ 200 cm³ d'une solution diluée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther ou à l'éther de pétrole; après lavage à l'eau, la solution organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé.

Pour obtenir des dithioacétals on ajoute à la solution magnésienne refroidie, avant addition du dithioester, 0.06 mole d'iode de méthyle. Par suite de la réaction de couplage organomagnésien-halogénure allylique,²³ un excès de solution magnésienne est utilisé; nous avons vérifié dans le cas du bromure de crotyle par dosage de la solution magnésienne que la réaction est complète lorsqu'on utilise 2 moles de magnésien pour 1 mole de dithioester.

Les dithioacétals ou hémidithioacétals suivants ont été isolés

par distillation sous pression réduite du liquide brut obtenu; ce sont des liquides incolores ou légèrement jaunes. Bis-méthylthio-4,4 pentène, **2a**: Eb. 37–38°/0.3 mm Hg; Rdt = 68%; RMN: 1.44 (3H, s); 2.00 (6H, s); 2.47 (2H, m ~ d, 7); 4.9 à 5.3 (2H, m); 5.6 à 6.3 (1H, m). Méthyl-3 bis-méthylthio-4,4 pentène, **6a**: Eb. 42–43°/0.1 mm Hg; Rdt = 90%; RMN: 1.17 (3H, d, 7); 1.37 (3H, s); 2.00 (6H, s); 2.46 (1H, m); 4.9 à 5.3 (2H, m); 5.65 à 6.35 (1H, m). Méthyl-3 méthylthio-2 pentène-4 thiol-2, **6'a**: Eb. 31–32°/0.2 mm Hg; Rdt = 65%; RMN: 1.22 (3H, d, 7); 1.57 (3H, s); ~2 (1H de -SH); 2.19 (3H, s); 2.5 (1H, m); 4.9 à 5.3 (2H, m); 5.6 à 6.3 (1H, m). Diméthyl-3,3 méthylthio-2 pentène-4 thiol-2, **7'a**: Eb. 50–51°/0.1 mm Hg; Rdt = 62%; RMN: 1.24 (6H, s); 1.57 (3H, s); ~2 (1H de -SH); 2.22 (3H, s); 4.9 à 5.3 (2H, m); 6.1 à 6.55 (1H, m). Diméthyl-3,5 bis-méthylthio-4,4 hexène, **6b**: Eb. 78–80°/0.3 mm Hg; Rdt = 69%; RMN: 1.10 (6H, d, 6); 1.20 (3H, d, 7); 1.8 à 2.4 (1H, m); 2.03 (6H, s); 2.7 (1H, m); 4.8 à 5.25 (2H, m); 5.9 à 6.5 (1H, m). Triméthyl-3,5,5 bis-méthylthio-4,4 hexène, **6c** et t-butyl-4 diméthyl-3,5 méthylthio-4 heptadiène-1,6, **8c** est analysé et séparé par CPV à 200°; le composé **6c** se dégrade légèrement au cours de la CPV (perte de CH_3SH), ce qui explique une analyse élémentaire médiocre (calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{S}_2$: C, 60.49; H, 10.15; S, 29.36. Trouvé: C, 61.98; H, 9.80; S, 28.49%); les structures de **6c** et **8c** sont confirmées par spectre de masse (on observe le pic de masse $m/e = 226$ pour **8c** et pour **6c** on observe seulement $m/e = \text{M}-48$ correspondant à la perte de CH_3SH) et par RMN: **6c**: 1.13 (9H, s); 1.36 (3H, d, 7); 2.12 (6H, s); 2.73 (1H, m); 4.9 à 5.25 (2H, m); 6.15 à 6.85 (1H, m); **8c**: 1.13 (9H, s); 1.29 (6H, d, 7) 2.08 (3H, s); 3.01 (2H, m); 4.85 à 5.25 (4H, m); 6.15 à 6.8 (2H, m). Méthyl-3 bis-méthylthio-4,4 phényl-4 butène, **6d**: Eb. 95–98°/0.05 mm Hg; Rdt = 76%; il se dégrade légèrement par perte de CH_3SH au cours de la distillation (analyse: Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{S}_2$: C, 65.49; H, 7.61. Trouvé: C, 66.51; H, 7.55%); RMN: 1.02 (3H, d, 7); 1.93 (6H, s); 2.76 (1H, m); 4.75 à 5.15 (2H, m); 5.5 à 6.1 (1H, m); 7.08 à 7.93 (5H, m). (Butène-2-yl)thio-4 méthylthio-4 pentène, **9e**: Eb. 57–58°/0.06 mm Hg; Rdt = 75%; RMN: 1.48 (3H, s); 1.72 (3H, m ~ d); 2.06 (3H, s); 2.52 (2H, m ~ d); 3.25 (2H, m); 4.9 à 6.3 (5H, massif). Allylthio-4 méthyl-3 méthylthio-4 pentène, **10f**: Eb. 54–55°/0.06 mm Hg; Rdt = 73%; RMN: 1.18 (3H, d, 7); 1.36 (3H, s); 2.01 (3H, s); 2.51 (1H, m); 3.26 (2H, d, 6, 5); 4.9 à 5.4 (4H, massif); 5.6 à 6.4 (2H, massif). Allylthio-4 diméthyl-3,3 méthylthio-4 pentène, **11f**: Eb. 71–72°/0.01 mm Hg; Rdt = 73%; RMN: 1.18 (6H, s); 1.47 (3H, s); 2.10 (3H, s); 3.30 (2H, d, 6, 5); 4.75 à 5.4 (4H, massif); 5.5 à 6.5 (2H, massif). (Butène-2-yl)thio-4 méthylthio-4 hexène, **12g**: Eb. 75°/0.25 mm Hg; Rdt = 80%; RMN: 0.97 (3H, ~ t, 7); 1.66 (3H, d, 5); 1.5 à 2.0 (2H, m); 2.00 (3H, s); 2.40 (2H, ~ d, 7); 3.18 (2H, ~ d, 5); 5.0 à 6.5 (5H, m). Allylthio-4 méthyl-3 méthylthio-4 hexène, **13h**: Eb. 74–75°/0.3 mm Hg; Rdt = 70%; RMN: 0.98 (3H, ~ t, 7); 1.13 (3H, d, 7); 1.55 à 1.95 (2H, m ~ système AB); 2.01 et 2.04 (3H, 2 s correspondant aux deux diastéréoisomères); 2.58 (1H, ~ quint, 7); 3.31 (2H, d, 7); 4.8 à 5.4 (4H, m); 5.5 à 6.5 (2H, m). (Butène-2-yl)thio-4 diméthyl-3,3 méthylthio-4 hexène, **14g**: Eb. 103–104°/0.5 mm Hg; Rdt = 60%; RMN: 1.10 (3H, ~ t, 7); 1.23 (6H, s); 1.71 (3H, ~ d); 1.65 à 2.15 (2H, m); 2.14 (3H, s); 3.27 (2H, ~ d, 5); 4.8 à 5.8 (4H, m); 6.1 à 6.7 (1H, m).

Réaction des organomagnésiens de propargyle, de benzyle et de vinyle avec les dithioesters

Le mode opératoire général est utilisé mais les températures de réaction sont différentes. Avec le magnésien du bromure de propargyle la réaction est effectuée à –30°, et l'hydrolyse entre –30° et –20°. Avec les autres magnésiens l'addition du dithioester est effectuée à –50°, puis on laisse remonter progressivement la température jusqu'à –30° pour le bromure de benzylmagnésium et –10° pour le bromure de vinylmagnésium, et on maintient le mélange réactionnel à cette température pendant environ 2 h; on laisse remonter la température jusqu'à +20°, puis on refroidit à nouveau vers –20° et l'excès de magnésien est alors hydrolysé par l'eau. Le liquide brut est distillé et éventuellement analysé et séparé en CPV. Bis-méthylthio-4,4 pentyne, **3a**: Eb. 60°/0.25 mm Hg; Rdt = 80%; RMN: 1.58 (3H, s); 2.01 (6H, s); 2.13 (1H, t, 2, 5); 2.63 (2H, d, 2, 5). Allylthio-4 méthylthio-4 pentyne, **15f**: Eb. 50°/0.005 mm Hg; Rdt = 65%; RMN: 1.62 (3H, s); ~2.0 (1H, t, 2, 8);

2.08 (3H, s); 2.66 (2H, d, 2.8); 3.30 (2H, m ~ d, 6.7); 5.0 à 5.45 (2H, m); 5.6 à 6.3 (1H, m); (Butène-2-yl)thio-4 méthylthio-4 hexyne, **15g**: Eb 76°/0.15 mm; Rdt = 73%; RMN: 1.01 (3H, t, 7); 1.68 (3H, d, 5); 1.6 à 2.0 (2H, m); 2.03 (3H, s); ~2.0 (1H, t, 3); 2.59 (2H, d, 3); 3.22 (2H, ~d, 5); 5.4 à 5.8 (2H, m). Bisméthylthio-2,2 phényl-1 propane, **4a**: il est isolé par distillation (Eb. 100 à 110°/0.75 mm Hg) suivie d'une CPV à 200° du mélange brut de la réaction qui contient **4a**, du dibenzyle (formé au cours de la préparation du magnésien), de l'éthylbenzène (formé par réaction de l'excès de magnésien avec ICH_3) et de toluène (résultant de l'hydrolyse de l'excès de magnésien). RMN: 1.38 (3H, s); 2.01 (6H, s); 3.03 (2H, s); 7.28 (5H, ~s). La structure de **4a** est également confirmée par la formation au cours de la distillation et de la CPV des produits résultant de l'élimination de CH_3SH que nous avons isolés par CPV: les phényl-1 méthylthio-2 propènes (Z et E, décrits²⁸). Bis-méthylthio-3,3 butène, **5a**: l'analyse par RMN du produit brut de la réaction (1.09 g) sont obtenus à partir de 0.01 mole de dithioacétate de méthyle montre qu'il s'agit d'un mélange de 2 produits peu stables: **5a** (47%) et bis-méthylthio-1,1 éthylène (53%). Bien qu'ils se dégradent partiellement en CPV à 130° nous avons pu en isoler des échantillons de pureté suffisante pour les identifier par RMN: **5a**: 1.60 (3H, s); 1.97 (6H, s); 5.0 à 5.35 (2H, m); 5.65 à 6.15 (1H, m); bis-méthylthio-1,1 éthylène:²⁹ 2.32 (6H, s); 5.25 (2H, s); le spectre de masse de ce produit présente le pic moléculaire $m/e = 120$.

Synthèse de cétones β -éthyléniques par hydrolyse des dithioacétals (ou hémidithioacétals) en présence de nitrate d'argent¹⁷

Préparation de la diméthyl-3,3 pentène-4 one-2, 16. On dissout 2.66 g (15, 1 m moles) d'hémidithioacétal **7a** (préparé par action du bromure de prénylmagnésium sur le dithioacétate de méthyle selon le mode opératoire général décrit ci-dessus) dans 100 cm³ de méthanol. En maintenant la solution à une température de 50°, sous azote et en agitant, on ajoute goutte à goutte 5.5 g (32.5 m moles) d'une solution de nitrate d'argent dans 5 cm³ d'eau. On laisse réagir pendant 2 h après la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est filtré sur Buchner et le précipité est lavé au pentane. Le filtrat est versé dans 300 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium et extrait au pentane. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant à pression ordinaire on isole par distillation 1.12 g de cétone **16**:¹⁵ Eb 127–128°; Rdt = 66%; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1690 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H: 1.18 (6H, s); 2.05 (3H, s); 5.0 à 5.3 (2H, m); 5.8 à 6.3 (1H, m); RMN ¹³C: 23.6 (2CH₃ sur C-3); 25.3 (C-1); 51.1 (C-3); 114.2 (C-5); 142.9 (C-4); 210.7 (C-2).

Préparation de l'heptène-1 one-4, 18. On dissout 3.15 g (14.4 mmoles) d'isopropylthio-4 méthylthio-4 heptène (préparé avec un rendement de 85% par action du bromure d'isopropylmagnésium sur le butanedithioate d'allyle²) dans 150 cm³ de méthanol et on traite comme précédemment par 6.14 g de nitrate d'argent dissous dans 7 cm³ d'eau. La réaction est effectuée en présence de carbonate de cadmium (10 g) afin de neutraliser l'acide nitrique formé et d'éviter la formation de cétone éthylénique conjuguée. On isole 1.01 g de cétone **18**; Eb 94–95°/160 mm Hg; Rdt = 63%; un échantillon analytique est isolé par CPV à 120°; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H: 0.9 (3H, m ~ t); 1.60 (2H, m); 2.40 (2H, ~t); 3.13 (2H, ~d); 4.9 à 5.35 (2H, m); 5.65 à 6.4 (1H, m); RMN ¹³C: 13.7 (C-7); 17.2 (C-6); 44.3 (C-5); 47.8 (C-3); 118.4 (C-1); 131.2 (C-2); 208.1 (C-4).

Préparation de la méthyl-2 octène-6 one-4, 20. *Préparation de l'éthylthio-5 méthyl-7 méthylthio-5 octène-2* (dithioacétal d'éthyl et de méthyle de la cétone **20**): à une solution de 0.09 mole de bromure d'éthyl magnésium dans 70 cm³ de THF anhydre, refroidie à –20°, agitée, sous atmosphère d'azote, on additionne 4.4 g (0.03 mole) de méthyl-3 butanedithioate de méthyle **II** en 15 min; l'agitation est poursuivie à –20° pendant 1 hr, 25 cm³ de HMPT anhydre sont ajoutés, puis on introduit goutte à goutte 20 g (0.15 mole) de bromure de crotyle; l'agitation est maintenue, pendant 1 h à –20°, puis en laissant remonter progressivement la température jusqu'à +20°. Le mélange réactionnel, à nouveau refroidi vers –20°, est hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium dans l'eau, et extrait à l'éther;

la phase étherée est lavée à l'eau salée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide; le liquide résiduel est distillé; 4.9 g de dithioacétal sont obtenus: Eb 70°/0.1 mm Hg; Rdt = 70%; RMN: 0.97 (6H, d, 6); 1.21 (3H, t, 7.5); 1.65 (3H, d, 5); 1.5 à 2.0 (2H, m); 1.98 (3H, s); 2.43 (2H, m); 2.54 (2H, quart, 7.5); 5.4 à 5.7 (2H, m); les signaux de l'H tertiaire de l'isopropyle sont masqués. *Hydrolyse du dithioacétal.* On dissout 4.36 g (18.8 m moles) de dithioacétal dans 150 cm³ de méthanol et on hydrolyse, en présence de carbonate de cadmium (8.62 g), par 6.7 g (40 m moles) de nitrate d'argent dissous dans 7 cm³ d'eau, selon le mode opératoire décrit pour l'hydrolyse de **7a**: 1.47 g de cétone **20** sont isolés, Eb, 93–95°/30 mm Hg; Rdt = 56%; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$; en CPV à 135° le pic correspondant présente un très léger épaulement que l'on peut attribuer à la présence de traces de la cétone conjuguée isomère de **20**; RMN ¹H: 0.90 (6H, m ~ d); 1.70 (3H, m); 1.8 à 2.4 (3H, 2 m); 3.01 (2H, m); 5.5 (2H, m); RMN ¹³C: 18.03 (C-8); 22.6 (C-1 et CH₃ sur C-2); 24.5 (C-2); 47.3 (C-5); 51.2 (C-3); 123.5 (C-7); 129.4 (C-6); 208.9 (C-4).

Synthèse de cétones β -éthyléniques par hydrolyse de dithioacétals en présence de chlorure mercurique

Préparation de la triméthyl-3,3,6 heptène-1 one-4, 17, (dihydro-5,6 "artémisia acetone"). On dissout 0.02 mole de bis-méthylthio-4,4 triméthyl-3,3,6 heptène (préparé à partir du bromure de prénylmagnésium et du méthyl-3 butanedithioate de méthyle selon le mode opératoire général décrit ci-dessus) dans 200 cm³ d'acétonitrile contenant 20% d'eau et on hydrolyse en présence de 0.044 mole de chlorure mercurique et de carbonate de calcium selon la méthode décrite par Corey *et al.*¹⁰ Après addition du sel mercurique, le mélange est agité pendant 4 h à 60–70°, puis filtré sur célite. Après élimination du solvant d'extraction (éther de pétrole-dichlorométhane) on isole par distillation sous pression réduite 1.61 g de cétone **17**; Eb 63–64°/13 mm Hg; Rdt = 48%; IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H: 0.92 (6H, ~d); 1.17 (6H, s); 1.80 à 2.43 (3H, 2 m); 4.9 à 5.35 (2H, m); 5.75 à 6.25 (1H, m); RMN ¹³C: 22.6 (C-7 et CH₃ sur C-6); 23.5 (2CH₃ sur C-3); 24.1 (C-6); 46.3 (C-5); 50.8 (C-3); 114.1 (C-1); 142.8 (C-2); 211.6 (C-4).

Préparation de la méthyl-2 méthylène-6 octène-7 one-4, 19, (dihydro-2,3 "myrcénone"). À une solution de bromure d'éthylmagnésium (préparée à partir de 0.06 mole de bromure d'éthyle) dans le THF à –35° et sous azote, on ajoute 0.05 mole d'iodeure de méthyle, puis 0.02 mole (4 g) de méthyl-3 butanedithioate de (méthylène-2) butène-3 yle **Ik**. L'agitation est poursuivie pendant 2 h à –35°. Le mélange est hydrolysé lentement en maintenant la température au dessous de –10°, puis dilué dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther de pétrole. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le dithioacétal brut ainsi obtenu (4.61 g) est hydrolysé dans le mélange acétone-eau par la méthode au chlorure mercurique décrite.¹⁷ On isole par distillation 0.83 g d'un liquide légèrement jaune, Eb 80–85°/13 mm Hg, constitué à 90% de cétone **19**. Celle-ci est purifiée par CPV préparative à 140°. RMN ¹H: 0.92 (6H, m ~ d); 1.75 à 2.48 (3H, m); 3.40 (2H, ~s); 5.0 à 5.4 (4H, m); 6.25 à 6.75 (1H, m); RMN ¹³C: 22.6 (C-1 et CH₃ sur C-2); 24.4 (C-2); 47.6 (C-5); 50.1 (C-3); 115.1 et 120.2 (C-8 et C sur C-6); 138.3 (C-7); 140.3 (C-6); 208.1 (C-4); le spectre infrarouge et le spectre de masse sont conformes à ceux précédemment décrits.¹⁷

REFERENCES

- ¹L. Leger et M. Saquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 657 (1975).
- ²L. Leger, M. Saquet, A. Thuillier et S. Julia, *J. Organométall. Chem.* **96**, 313 (1975).
- ³S. Masson, M. Saquet et A. Thuillier, *Tetrahedron Letters* 4179 (1976).
- ⁴D. Paquer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1439 (1975).
- ⁵P. Beak, J. Yamamoto et C. J. Upton, *J. Org. Chem.* **40**, 3052 (1975) et réf. citées.
- ⁶A. Ohno, K. Nakamura, M. Uohama, S. Oka, T. Yamabe et S. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan* **48**, 3718 (1975).
- ⁷M. Dagonneau et J. Vialle, *Tetrahedron* **30**, 415 (1974).
- ⁸V. Rautenstrauch, *Helv. Chim. Acta* **57**, 496 (1974).

- ⁹M. Dagonneau et J. Vialle, *Tetrahedron* **30**, 3119 (1974).
¹⁰M. Dagonneau, *J. Organometallic Chem.* **80**, 1 (1974).
¹¹F. Barbot et Ph. Miginiac, *Tetrahedron Letters* 3829 (1975).
¹²H. Felkin et C. Frajerman, *Ibid.* 1045 (1970).
¹³P. Metzner, J. Vialle et A. Vibet, *Ibid.* 4295 (1976).
¹⁴D. Seebach, *Synthesis* 17 (1969); et réf. citées.
¹⁵N. F. Cywinski et H. J. Hepp, *J. Org. Chem.* **30**, 3814 (1965).
¹⁶B. Cazes et S. Julia, *Tetrahedron Letters* 2077 (1974).
¹⁷C. A. Reece, J. O. Rodin, R. G. Brownlee, W. G. Duncan et R. M. Silverstein, *Tetrahedron* **24**, 4249 (1968).
¹⁸C. S. Marvel, P. de Radzitzky et J. J. Brader, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5997 (1955); et réf. citées.
¹⁹N. H. Leon et R. S. Asquith, *Tetrahedron* **26**, 1719 (1970).
²⁰J. M. Beiner et A. Thuillier, *C.R. Acad. Sci. Paris* **274C**, 642 (1972).
²¹J. Meijer, P. Vermeer et L. Brandsma, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **92**, 601 (1973).
²²L. Crombie, S. H. Harper et K. C. Sleep, *J. Chem. Soc.* 2743 (1957).
²³R. A. Benkeser, *Synthesis* 347 (1971).
²⁴O. Grummitt, E. P. Budewitz, C. C. Chudd, W. S. Johnson, E. Saito et D. J. Reif, *Org. Synth.* **36**, 61.
²⁵M. Gaudemar, *Ann. Chim.* 190 (1956).
²⁶H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 728 (1957).
²⁷H. Gilman, W. E. Catlin, C. S. Marvel et H. R. Snyder, *Org. Synth., Coll. Vol. I*, 471.
²⁸E. J. Corey et J. I. Shulman, *J. Org. Chem.* **35**, 777 (1970).
²⁹D. Seebach, *Chem. Ber.* **105**, 487 (1972).
³⁰E. J. Corey et B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **36**, 3553 (1971).